


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|----|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07D 501/18, 501/04 C07F 7/18 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 03204 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. Juni 1986 (05.06.86) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP85/00635 (22) Internationales Anmeldedatum: 21. November 1985 (21.11.85) (31) Prioritätsaktenzeichen: A 3715/84 A 3716/84 (32) Prioritätsdaten: 23. November 1984 (23.11.84) 23. November 1984 (23.11.84) (33) Prioritätsland: AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BIO- CHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; A- 6250 Kundl (AT). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ASCHER, Gerd [AT/ AT]; Daxerfeld 3, A-6250 Kundl (AT). THALER, Heinrich [AT/AT]; A-6322 Kirchbichl 195 (AT). LU- DESCHER, Johannes [AT/AT]; Breitenbach 109, A- 6250 Breitenbach (AT). | | (74) Anwälte: NORRIS, Allen, E. usw.; Sandoz AG, Paten- tabteilung, CH-4002 Basel (CH). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (eu- ropäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Pa- tent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelas- senen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Än- derungen eintreffen.</i> |
| (54) Title: NEW PROCESS FOR PROCUDING CEPHALOSPORINE DERIVATIVES (54) Bezeichnung: NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CEPHALOSPORINDERIVATEN (57) Abstract Process for the production of cephalosporine derivatives by the silylization of 7-ACA or its derivatives followed by conversion of 3-iodomethyl derivatives with subsequent nucleophilic exchange in the 3-position. (57) Zusammenfassung Verfahren zur Herstellung von Cephalosporin-Derivaten mittels Silylierung von 7-ACA oder deren Derivaten ge- folgt von Umwandlung zum 3-Jodomethyl-Derivaten mit anschliessendem nukleophilem Austausch in der 3-Stellung. | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FR | Frankreich | ML | Mali |
| AU | Australien | GA | Gabun | MR | Mauritanien |
| BB | Barbados | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NL | Niederlande |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | NO | Norwegen |
| BR | Brasilien | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KR | Republik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | SU | Soviet Union |
| DE | Deutschland, Bundesrepublik | LU | Luxemburg | TD | Tschad |
| DK | Dänemark | MC | Monaco | TG | Togo |
| FI | Finnland | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |

BEST AVAILABLE COPY

- 1 -

Neues Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten

Cephalosporine sind wertvolle in der Humanmedizin verwendete Antibiotika. Ein Teil dieser Verbindungen (z. B. Cefalotin, Cefotaxim) leitet sich von dem Grundkörper 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA) ab. 7-ACA kann durch Fermentation von Cephalosporin C, anschließende Isolierung des Naturprodukts und Seitenkettenabspaltung einfach hergestellt werden und ist ein leicht erhältliches Handelsprodukt.

Ein anderer, wesentlich größerer Teil der heute therapeutisch verwendeten Cephalosporine leitet sich hingegen von 7-Aminocephalosporansäuren ab, die einen anderen Rest als 7-ACA in 3-Stellung tragen (z. B. Cefaloridin, Cefamandol, Cefazolin, Cefoperazon, Ceftazidime, Ceftriaxon, Cefmenoxim, Cefonicid). Für die Herstellung von derartigen Verbindungen muß üblicherweise zunächst bei 7-ACA ein Austausch des Substituenten in 3-Stellung durchgeführt und die 3-substituierte 7-ACA isoliert werden. Ein weiterer Schritt führt dann zur Acylierung in 7-Stellung und zur Isolierung des gewünschten Cephalosporinantibiotikums.

Die Reaktion kann auch umgekehrt durchgeführt werden, das heißt, daß zuerst 7-ACA mit dem gewünschten Rest in 7-Stellung acyliert und anschließend das Acylderivat der 7-ACA isoliert wird. Nachfolgender Austausch in wäßrigen Puffersystemen führt dann üblicherweise zum gewünschten Cephalosporin-Endprodukt.

Beide Reaktionen haben Begrenzungen, das heißt, sie lassen sich nicht wahllos mit jeder Kombination von gewünschten Resten in 3- oder 7-Stellung durchführen. In allen Fällen muß über Acylierung/Austausch und/oder Isolierung im protischen Medium gearbeitet werden. Enthält die Seitenkette in 7-Stellung selbst eine acylierbare oder aktivierbare Funktion, so muß diese Gruppe zuerst mit einer ausgewählten Schutzgruppe geschützt und nach der Isolierung des gewünschten Cephalosporin-Endprodukts die Schutzgruppen wieder abgespalten werden.

Der Stand der Technik zur Herstellung von derartigen Verbindungen weist im wesentlichen drei Verfahren auf, die jedoch alle mit gewissen Nachteilen behaftet sind. So beschreibt die DE-OS 2,804.896 (TOYAMA) die Umsetzung von 7-Aminocephem(3)-4-carbonsäuren mit Lewis-Säuren bzw. mit Protonensäuren im Überschuß, wobei vorzugsweise Bortrifluorid verwendet wird. Es ist bekannt, daß derartige Reagenzien äußerst toxisch sind, Umweltprobleme verursachen und außerdem β -Lactame unter stark sauren Bedingungen im protischen Medium instabil sind.

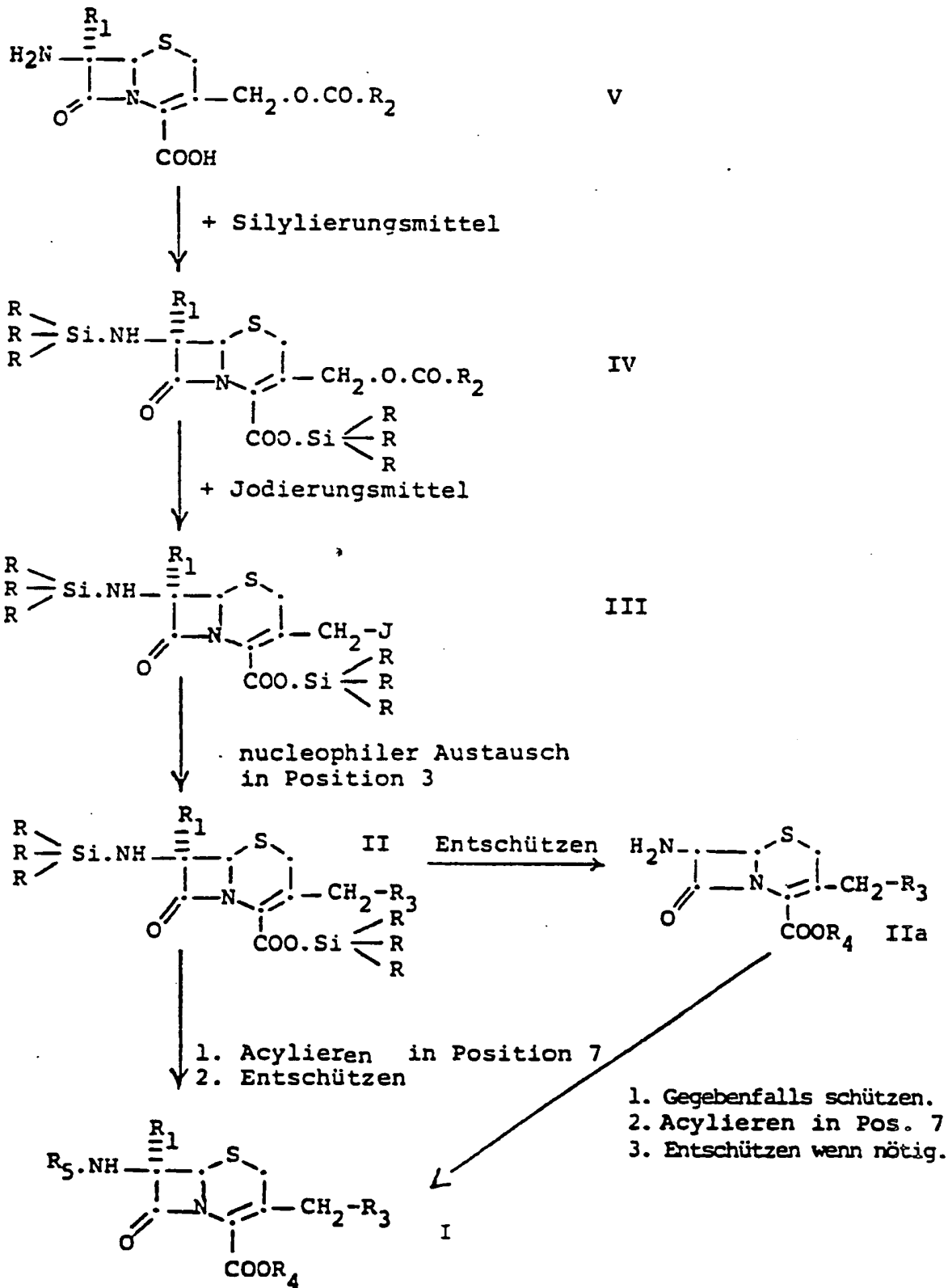
Ein zweites Verfahren beschreibt die Austauschreaktion in 3-Stellung in wäßrigen Puffersystemen (US-PS 3,516.997). Dieses Verfahren gibt geringe Ausbeuten, da unter den verwendeten Bedingungen (7-ACA + heterocyclisches Thiol) Cephalosporine in Pufferlösungen zwischen pH 5 und 9 zu einem erheblichen Teil zersetzt und daher die Titelverbindungen in ungenügender Reinheit erhalten werden.

Ein drittes Verfahren beschreibt die Acylgruppen-Abspaltung der Seitenkette in 7-Position bei einem Cephalosporin, das schon den richtigen Substituenten in 3-Stellung trägt (z.B. US-PS 4,369.313). Zur Herstellung der in diesem Patent verwendeten Ausgangsmaterialien muß jedoch 7-ACA zunächst in 7-Stellung acyliert, dann der Austausch in 3-Stellung vorgenommen und zum Schluß die Seitenkette in Position 7 abgespalten werden. Gesamthaft gesehen ist diese Reaktionsfolge von der Ausbeute ab 7-ACA als unwirtschaftlich zu betrachten.

In dem erfindungsgemässen Verfahren wird 7-ACA oder ein Derivat davon in ihr N,O-bissilyliertes Derivat überführt, hierauf mit einem Jodierungsmittel zur 3-Jodmethylverbindung umgesetzt, durch Zugabe eines nucleophilen Reaktionspartners in das gewünschte 3-substituierte Derivat der N,O-bissilylierten 7-ACA überführt, dieses entweder entschützt oder mit einem Acylierungsmittel, das die gewünschte Acylgruppe in 7-Stellung einführen soll, versetzt und die Reaktion durch Entschützung zu Ende führt. Die Erfindung betrifft ferner die einzelnen Reaktionen bzw. Reihenfolge der Reaktionsstufen, des gesamten Verfahrens. Das volle Verfahren kann wenn erwünscht ohne Isolierung der einzelnen Zwischenprodukte durchgeführt werden.

- 3 -

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes allgemeines Reaktionsschema beschrieben werden:



In den Formeln I bis V stehen R_1 für Wasserstoff oder die Methoxygruppe, R_2 für die Methyl- oder Aminogruppe, R für eine niedere Alkylgruppe und R_4 für Wasserstoff, Alkali oder eine negative Ladung bzw. OR_4 für Halogen. R_5 bedeutet eine in der Cephalosporinchemie übliche Acylgruppe. R_3 für den Rest eines Nukleophils steht. Die Erfindung betrifft insbesondere die Stufen IV zu III, III to II; sowie die Reihenfolgen III zu II zu IIa; III to II/IIa \rightarrow I.

Dieses Verfahren kann beispielsweise folgendermaßen ausgeführt werden:

Eine 7-Aminocephem(3)-4-carbonsäure der Formel V, vorzugsweise 7-ACA, wird in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel suspendiert und in Gegenwart eines Überschusses an Silylierungsmittel rückflußerhitzt. Als Lösungsmittel für diese Silylierungsreaktion kommen halogenierte Kohlenwasserstoffe in Frage, wie beispielsweise Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2-Trichlorethan und Tetrachlorethylen, organische Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, Nitroalkane, wie Nitromethan oder Sulfone, wie Sulfolan. Die Silylierungsreaktion kann entweder bei hochsiedenden Lösungsmitteln durch Erhitzen auf die entsprechenden Temperaturen oder bei niedriger siedenden Lösungsmitteln durch eine spezielle Katalyse einer organischen Sauerstoffsäure, z.B. Quadratsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemische, durchgeführt werden. Als Silylierungsmittel bei dieser Reaktion können übliche Silylierungsmittel wie Hexamethyldisilazan, Trimethylchlorsilan, Bistrimethylsilylharnstoff, N-Trimethylsilyldialkylamine oder bis- oder monosilylierte Acetamide bzw. Gemische dieser Reagenzien, verwendet werden. Es ist bevorzugt, dass die Bissilylierung zu 100% verläuft, da geringe Mengen an Monosilylderivat die weitere Umsetzung erheblich stören können. Die Umsetzung der so erhaltenen Verbindungen der Formel IV wird beispielsweise so vorgenommen, dass zu dem erhaltenen Reaktionsgemisch 1,1 bis 1,5 Äquivalente Trialkyljodsilan, z.B. Trimethyljodilan zugegeben werden und die Reaktion bei Temperaturen von -20 bis $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei 0 bis 45°C , durchgeführt wird. Es ist überraschend, dass eine Verbindung der Struktur von 3-Jodmethyl-N,O-bis-trialkylsilyl-7-aminocephalosporansäure stabil ist. Bei einigen ähnlichen Strukturen, die in der Literatur beschrieben werden, erfolgt exzessive Selbstalkylierung im Stickstoff (DE-OS 3,212.900, YAMANOCHI). Die Tatsache, dass die erfindungsgemässen

- 5 -

N,O-Bis-trialkylsilyl-3-jodmethyl-7-aminocephalosporansäuren stabil sind, kann der sterischen Hinderung der Trialkylsilylgruppe am Stickstoff zugeschrieben werden. Es ist deshalb essentiell, reine Bissilylverbindungen vorliegen zu haben, da das Vorliegen von Monosilylverbindungen zu exzessiver Zersetzung und Polymerisation führt.

Bis(trimethylsilyl)-3-jodmethyl-7-aminocephem(3)-4-carbonsäuren der Formel III können durch Entfernen des überschüssigen Lösungsmittels und Trialkyljodsilans im Vakuum in reiner Form isoliert und mittels des NMR-Spektrums charakterisiert werden.

Die Cephalosporinderivate der Formel III können leicht in 3-substituierte 7-Aminocephem(3)-4-carbonsäuren der Formel II bzw. IIa überführt werden, wobei die Verbindungen der Formel III nicht isoliert werden müssen, und zwar durch Umsetzung mit einem Nukleophile wie z.B.

- a) einem tertiären (Stickstoff) Heterocyclus (z.B. Pyridin, Chinolin) oder einem tertiären aliphatischen oder cycloaliphatischen Amin, z.B. N-Ethylpiperidin oder N-Methylpyrrolidin, oder
- b) einem Thiolatanion eines mercaptosubstituierten Heterocyclus oder dem freien Mercaptoheterocyclus und einem Säurefänger, oder
- c) einem einen sekundären Stickstoff tragenden Heterocyclus, und gegebenenfalls gleichzeitiger oder anschließender Entschützung.

Speziell kommen als solche Reaktionspartner für die Verbindungen der Formel III in Frage:

- a) aromatische Stickstoffbasen wie Pyridin, Chinolin, die durch einen oder mehrere Substituenten zusätzlich substituiert sein können; aliphatische Trialkylamine, wobei Alkyl vorzugsweise die Bedeutung von $C_1 - C_4$ hat, und carbocyclische, gesättigte oder ungesättigte tertiäre Amine, z.B. N-Ethylpiperidin, N-Methylpyrrolidin, Chinuclidin u.a.m.,

- 6 -

b) Salze von mercaptosubstituierten Heterocyclen bzw. die freien Mercaptoverbindungen in Gegenwart von Säurefängern,

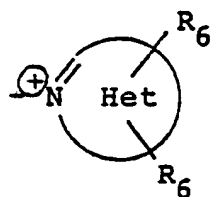
c) Heterocyclen, die einen sekundären alkylierten Stickstoff haben, z.B. Triazole, Tetrazole, Pyrazole, Pyrrolidine, Imidazole.

Diese Umsetzungen mit obigen Reaktionspartnern können in den obgenannten Lösungsmitteln bei Temperaturen von -78 bis $+70^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise -50 bis $+40^{\circ}\text{C}$, durchgeführt werden. Bei schwerer Löslichkeit eines Reaktionspartners in obgenannten Lösungsmitteln kann nach Bedarf ein absolut trockenes aprotisches polares Lösungsmittel, z.B. DMF, HMPT, zugesetzt werden.

Anschließend wird zur Herstellung der Verbindungen der Formel I im gleichen Reaktionsgemisch nach an sich bekannten Methoden die gewünschte Acylgruppe in Position 7 eingeführt und, falls vorhanden, die Silylgruppe abgespalten.

Für die Acylierung werden vorzugsweise Verbindungen der Formel II bzw. IIa in der Reaktionsmischung hergestellt, worin R_1 obige Bedeutung besitzt und R_3

a) eine aromatische Stickstoffbase der Formel

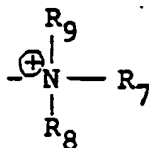


VI

wobei Het Pyridin, Chinolin, Pyrimidin oder Thiazol und R_6 Carboxy, Carbamido, einen Sulfonsäurerest oder einen in der β -Lactamchemie üblichen Substituenten bedeuten, oder beide R_6 einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen Ring bilden, oder

- 7 -

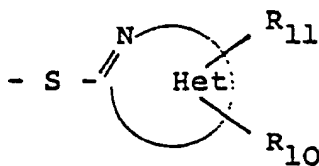
b) eine aliphatische oder cycloaliphatische Stickstoffbase der Formel



VII

wobei die Substituenten R_7 , R_8 und R_9 gleich oder verschieden sein können und jeweils eine niedere Alkyl- oder niedere Alkenylgruppe bedeuten oder R_7 mit R_8 und dem Stickstoffatom einen durch R_9 alkylsubstituierten fünf- oder sechsgliedrigen carbocyclischen gesättigten oder ungesättigten Ring bedeuten, wobei R_9 zusätzlich eine 1,3- oder 1,4-Alkylen- oder Vinylenbrücke darstellen kann, oder

c) einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Thiolrest der Formel



VIII

in dem Het einen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclus bedeutet und R_{10} und R_{11} für Alkyl, Halogen oder Alkenyl steht, wobei ein Alkylrest wieder durch Sulfonsäuregruppen, Acylamino, Dialkylamino, Oxo oder Hydroxy substituiert sein kann, oder

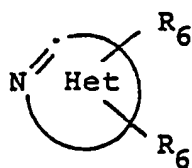
d) einen Rest der Formel



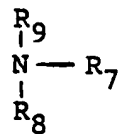
IX

wobei Het Tetrazol, Triazol, Imidazol, Pyrrolidin oder Pyrazol, die durch eine niedere Alkylgruppe substituiert sein können, bedeutet. Diese Verbindungen können durch Zusatz einer Verbindung der Formeln

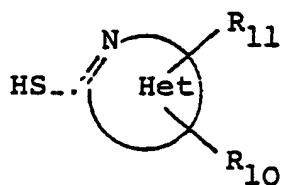
- 8 -



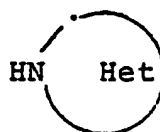
VIa



VIIa



VIIIa



IXa

worin R_6 bis R_{11} und Het obige Bedeutung besitzen, zum Reaktionsgemisch, das eine Verbindung der Formel II bzw. IIa enthält, erhalten werden.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung erläutern sollen, ohne jedoch ihren Umfang einzuschränken, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1: 7-Trimethylsilylamino-3-jodomethylcephem(3)-4-carbonsäure-trimethylsilylester (Verbindung der Formel III)

a) 7-Trimethylsilylamino-3-acetoxymethylcephem(3)-4-carbonsäuretrimethylsilylester (Formel IV):

Zu einer siedenden Suspension von 2,5 g 7-Aminocephalosporansäure, 1,75 ml Trichlorsilan und 7,65 ml Hexamethyldisilazan in 100 ml trockenem Chloroform gibt man 45 mg Quadratsäure und kocht das Gemisch unter Stickstoffatmosphäre über Nacht unter Rückfluß. Die klare Lösung wird dann unter Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei der 7-Trimethylsilylaminocephalosporansäuretrimethylsilylester in fester Form erhalten wird. Durch die extreme Hydrolysierbarkeit kann keine Schmelzpunktsbestimmung durchgeführt werden, die Charakterisierung erfolgt NMR-spektroskopisch.

$^1\text{H-NMR}$: 0.15 (9H, N-Si \equiv); 0.36 (s, 9H, -CO₂Si \equiv); 1.43 (d, J =

12 Hz, 1H, NH); 2.09 (s, 3H, O-C- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -CH₃); 3.46 (AB, J = 18 Hz, 2H, C₂-H); 4.60 - 5.28 (m, 4H, CH₂-J, C₆-H, C₇-H).

b) 7-Trimethylsilylamino-3-jodomethylcephem(3)-4-carbonsäuretrimethylsilylester (Formel III):

Die N,O-bissilylierte 7-ACA (wie unter a) beschrieben hergestellt) wird in 125 ml trockenem Dichlormethan gelöst, die Lösung auf 0° gekühlt und 1,87 ml Trimethyljodsilan zugetropft. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 Stunden nach. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die Titelverbindung in fester Form, die wegen der großen Hydrolyseempfindlichkeit nur NMR-spektroskopisch charakterisiert wurde.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.125 (b, 9H, N-Si \equiv); 0.38 (s, 9H, -CO₂Si \equiv); 1.55 (d, J = 12 Hz, 1H, NH); 3.50 (AB, J = 18 Hz, 2H, C₂-H); 4.39 (AB, J = 9 Hz, 2H, -CH₂-J); 4.58 (d, d, J = 12 Hz, 4,5 Hz, 1H, C₇-H); 4.71 (d, J = 4,5 Hz, 1H, C₆-H).

- 10 -

Aus dem 7-Trimethylsilylamino-3-jodomethylcephem(3)-4-carbonsäuretri-methylsilylester können beispielsweise folgende 3-substituierte Derivate der Formel II hergestellt werden:

Beispiel 2: 7-Amino-3-pyridiniummethylcephem(3)-4-carbonsäure.Hydrojodid (Formel IIa):

Zu der Lösung der Titelverbindung des Beispiels 1 gibt man unter Eiskühlung 1,47 ml Pyridin und rührt die Lösung anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von 1,7 ml Methanol zur Lösung fällt man die rohe 7-Amino-3-pyridiniummethylcephem(3)-4-carbonsäure als Hydrojodid aus. Digerieren des Feststoffes in Wasser liefert die reine Titelverbindung. Fp: 145° (Zers.).

¹HNMR (D₂O, K₂CO₃): 3.38 (AB, J = 18 Hz, 2H, C₂-H); 4.80 (d, J = 5,8 Hz, 1H, C₇-H); 5.10 (d, J = 5,8 Hz, 1H, C₆-H); 5.43 (AB, J = 17 Hz, 2H, CH₂-N⁺); 8.0 - 8.2 (m, 2H, Pyridin 3H's); 8.41 - 8.63 (m, 1H, Pyridin-C₄-H); 8.93 (d, J = 6,3 Hz, 2H, Pyridin-2H's).

Beispiel 3: 7-Amino-3-[5-(1,2,3-triazolyl)thiomethyl]cephem(3)-4-carbonsäure (Formel IIa):

Zu der Lösung der Titelverbindung des Beispiels 1 in Dichlormethan gibt man bei 0° 5 ml N,N-Dimethylformamid und 2,26 g 5-Mercapto-1,2,3-triazol.Na-salz und rührt die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur weiter. Man gibt dann unter Eiskühlung 5 ml Methanol zu, wobei die Titelverbindung ausfällt. Man löst sie in 6 N HCl und stellt den pH mit konz. NaOH auf pH = 1, wobei die Titelverbindung wieder ausfällt. Zersetzungspunkt >190°.

NMR (DMSO; CF₃CO₂H): 3.28 (AB, J = 18 Hz, 2H); 3.95 (AB, J = 12,6 Hz, 2H); 4.76 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 4.97 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 7.9 (s, 1H).

Beispiel 4: 7-β-Amino-3-(2-dehydrochinuclidinium)methylcephem(3)-4-carboxylat.Dihydrochlorid (Formel IIa):

2,22 g 7-Aminocephalosporansäure werden wie in Beispiel 1 beschrieben zu

- 11 -

7-Trimethylsilylamino-3-jodomethylcephem(3)-4-carbonsäuretrimethylsilyl-ester umgesetzt. Zu dieser Lösung in Dichlormethan gibt man unter Eiskühlung 1 g 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en und rührt dann 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man fällt das Rohprodukt durch Zugabe von 2 ml gesättigter etherischer HCl. Das Rohprodukt wird in verdünnter wäßriger HCl gelöst und mit Isopropanol ausgefällt. Man erhält ein farbloses Pulver. Zersetzung ab 140°.

^1H NMR (D_2O): 1.70 - 2.50 (m, 4H); 3.0 - 5.2 (m); 3.76 und 4.10 (AB, J = 19 Hz, 2H); 5.34 (d, J = 6 Hz, 1H); 5.53 (d, J = 6 Hz, 1H); 6.70 - 7.3 (m, 2H).

Beispiel 5: 7-ß-Amino-3-(N-methylpyrrolidinium)methylcephem(3)-4-carboxylat.Hydrochlorid (Formel IIa):

10,88 g 7-Aminocephalosporansäure werden wie beschrieben zu 7-Trimethylsilylamino-3-jodomethylcephem(3)-4-carbonsäuretrimethylsilyl-ester umgesetzt. Zur Lösung dieser Verbindung in 120 ml Dichlormethan gibt man bei -60° langsam 4,15 ml N-Methylpyrrolidin und rührt 90 Minuten bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 100 ml Ethanol, das mit etwas HCl-Gas versetzt ist, gegossen. Anschließend stellt man den pH der Suspension auf 2,5. Nach Stehen über Nacht wird der Festkörper isoliert. Er wird in 20 ml Wasser suspendiert und der pH wird mit konzentrierter HCl auf 0 gestellt. Man gibt dann 5 g Aktivkohle zu, rührt 5 Minuten und filtriert vom Ungelösten und der Aktivkohle ab. Der pH der farblosen wäßrigen Lösung wird dann mit 5 N NaOH auf 2,5 gestellt und zur Lösung werden langsam 200 ml Aceton zugegeben. Nach zweistündigem Stehen im Kühlschrank wird der Niederschlag über eine Nutsche isoliert und mit Aceton und Ether gewaschen. Nach Trocknen im Trockenschrank erhält man ein farbloses Pulver. Zersetzungspunkt: 115°. Ausbeute: 5,6 g (42 % d. Th.).

^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}+\text{D}_2\text{O}$): 5.48 (1H, d, J = 5,2 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 5.31 (1H, d, J = 5,2 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 4.73 (2H, AB, J = 13 Hz; $\text{CH}_2\text{-N-}$); 4.1-3.47 (6H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ und N-methyl-pyrrolidin-H); 3.15 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-N-}$); 2.37 (4H, b, N-methyl-pyrrolidin-H).

- 12 -

Verbindungen der Formel I können folgendermaßen erhalten werden:

Beispiel 6: (6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-[(1-diphenylmethoxy carbonyl-1-methylethoxy)imino]acetamido-3-(1-pyridiniummethyl)cephem(3)-4-carbonsäurechlorid.Hydrochlorid (Formel I):

Zu einer siedenden Suspension von 2,5 g 7-ACA, 1,75 ml Trichlorsilan und 7,65 ml Hexamethyldisilazan in 100 ml trockenem Chloroform gibt man 45 mg Quadratsäure und kocht das Gemisch unter Stickstoffatmosphäre über Nacht unter Rückfluß. Die klare Lösung wird dann unter Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei der 7-Trimethylsilylaminocephalosporansäure-trimethylsilylester in fester Form ausfällt. Man löst ihn in 125 ml trockenem Dichlormethan, kühlt auf 0° ab und tropft 1,87 ml Jodtrimethylsilan zu. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 Stunden nach. Zum entstandenen 7-Trimethylsilylamino-3-jodomethylcephem(3)-4-carbonsäuretrimethylsilylester gibt man 1,47 ml trockenes Pyridin und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man zu dieser Lösung 5,41 g 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-[(1-diphenylmethoxycarbonyl-1-methylethoxy)imino]-thio-essigsäure-S-benzothiazol-2-ylester und rührt das Gemisch 2 Tage bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird dann in eine 50° warme Lösung von 4,5 ml konzentrierter Salzsäure in 500 ml Isopropanol eingetragen, wobei die Titelverbindung ausfällt. Sie wird abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen. Nach Trocknung und Umkristallisation aus wäßriger HCl/Isopropanol erhält man die Titelverbindung als gelblich gefärbtes Produkt.

Fp.: Zersetzung ab 160°

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.84 (1H, d, -N-H, J = 8 Hz); 9.20, 8.67 und 8.23 (5H, Pyridinium-H); 7.28 (10H, Phenyl-H); 6.98 (1H, s, Thiazolyl-H); 6.79 (1H, s, CH-Ph₂); 5.95 (1H, dd, H₇, J = 8 Hz, J = 5 Hz); 5.72 (2H, CH₂-Pyridin); 5.27 (1H, d, H₆, J = 5 Hz); 3.57 (2H, H₂ und H₂'); 1.63 (6H, -C(CH₃)₂).

- 13 -

Beispiel 7: 7-[α -(Ethoxycarbonylmethoxy)imino-1H-pyrazol-3-yl]acetamido-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]cephem(3)-4-carbonsäure.Ethanol-solvat (Formel I):

Zu einer Lösung von 3,82 g 7-Trimethylsilylamino-3-jodomethyl-3-cephem-4-carbonsäuretrimethylsilylester (hergestellt wie in Beispiel 1 oder 6 beschrieben) in 125 ml trockenem Dichlormethan gibt man 5 ml Dimethylformamid und 1,4 g 1-Methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol.Natriumsalz und rührt die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 4,16 g kristallinen (Methoxycarbonylmethoximino)-1H-pyrazol-3-yl-essigsäure-mercaptobenzthiazolyester zu und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird nun in 350 ml auf 55° vorgewärmtes Ethanol eingerührt und langsam auf 30° abgekühlt. Durch Animpfen mit der Titelverbindung fällt die Titelverbindung in kristalliner Form aus, sie wird abfiltriert und getrocknet.

Fp.: 119 - 121°.

Beispiel 8: 7-B-(2-Thienylacetamido)-3-pyridiniummethylcephem(3)-4-carbonsäure.Nitrat (Formel I):

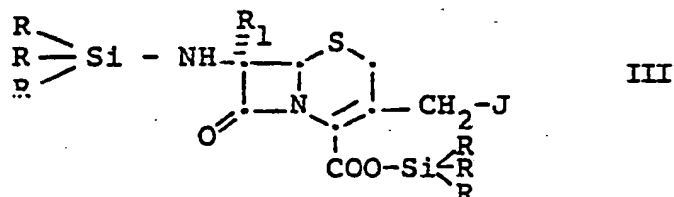
Zu einer Lösung von 3,82 g 7-Trimethylsilylamino-3-jodomethylcephem(3)-4-carbonsäuretrimethylsilylester (hergestellt wie in Beispiel 1 oder 6 beschrieben) in 125 ml trockenem Dichlormethan gibt man 1,47 ml trockenes Pyridin und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man zu dieser Lösung eine Lösung von 3,2 g Thienylessigsäure-5-mercaptobenzthiazolyester in 20 ml Dichlormethan (hergestellt in situ aus 1,56 g Thiophenessigsäure, 4,47 g Bis(benzothiazol-2-yl)disulfid und 3,53 g Triphenylphosphin in Dichlormethan) und rührt das Gemisch 30 Stunden bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von 5 ml Methanol fällt man die rohe Titelverbindung als Hydrojodid. Diese wird in 5 % Bicarbonatlösung gelöst, von Unlöslichem abfiltriert, und durch Zugabe von verdünnter Salpetersäure kristallisiert die Titelverbindung bei einem pH von 1,8 als Nitrat aus.

Fp.: 151 - 152° (Zers.).

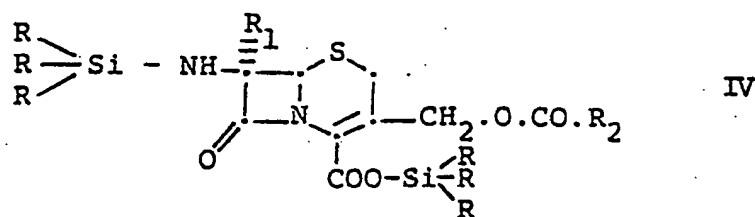
- 14 -

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporanderivaten der Formel

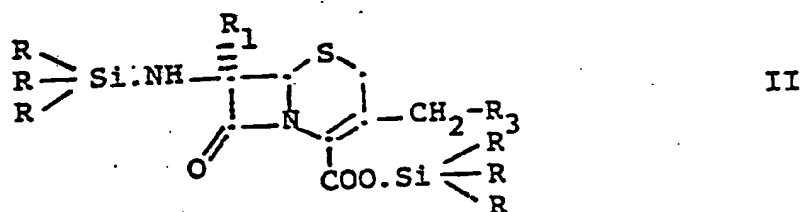


worin R für eine niedere Alkylgruppe und R_1 für Wasserstoff oder die Methoxygruppe stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

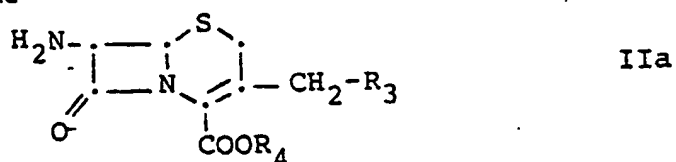


worin R und R_1 obige Bedeutung besitzen und R_2 für die Methyl- oder Aminogruppe steht, mit einem Jodierungsmittel umgesetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 7-Aminocephem(3)-4-carbonsäuren der Formel



und



- 15 -

worin R und R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R_3 für den Rest eines Nukleophils steht, gekennzeichnet durch nukleophiles Austauschen in Stellung 3 einer Verbindung der Formel III gemäss Anspruch 1 und, gegebenfalls zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIa, gleichzeitig oder anschliessend Entschützung der erhaltenen Verbindung der Formel II.

3. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-ACA oder ein Derivat davon in ihr N,O-bissilyliertes Derivat überführt, hierauf mit einem Jodierungsmittel zur 3-Jodmethylverbindung umsetzt, durch Zugabe eines nucleophilen Reaktionspartners in das gewünschte 3-substituierte Derivat der N,O-bissilylierten 7-ACA überführt, dieses entweder entschützt oder mit einem Acylierungsmittel, das die gewünschte Acylgruppe in 7-Stellung einführen soll, versetzt und die Reaktion durch Entschützung zu Ende führt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 85/00635

| | | |
|---|--|--------------------------|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int.Cl.4 : C 07 D 501/18; C 07 D 501/04; C 07 F 7/18 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched ? | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| Int.Cl.4 | C 07 D 501/00 | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched * | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT * | | |
| Category * | Citation of Document, ** with Indication, where appropriate, of the relevant passages ** | Relevant to Claim No. ** |
| P | EP, A, 0154417 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 11 September 1985, see pages 10-13; example 1 | 1,2 |
| <p>* Special categories of cited documents: **</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | |
| 06 March 1986 (06.03.86) | 26 March 1986 (26.03.86) | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | |
| European Patent Office | | |

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 85/00635 (SA 11344)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/03/86

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A- 0154417 | 11/09/85 | JP-A- 60169486 | 02/09/85 |

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 85/00635**

| I. KLASSEFIZKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4. C 07 D 501/18; C 07 D 501/04; C 07 F 7/18 | | | | | | | | |
|--|--|----------------------------------|---|--|--|--|--|-----|
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px;"> Recherchierter Mindestprüfstoff⁷ </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int. Cl. 4</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">C 07 D 501/00</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</p> | | | Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | Int. Cl. 4 | C 07 D 501/00 | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | | | | | | | |
| Int. Cl. 4 | C 07 D 501/00 | | | | | | | |
| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Art*</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Betr. Anspruch Nr.¹³</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">P</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> EP, A, 0154417 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.LTD.) 11. September 1985, siehe Seiten 10-13; Beispiel 1 <div style="text-align: center;">-----</div> </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top; text-align: center;">1,2</td> </tr> </table> | | | Art* | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ | P | EP, A, 0154417 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.LTD.) 11. September 1985, siehe Seiten 10-13; Beispiel 1 <div style="text-align: center;">-----</div> | 1,2 |
| Art* | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ | | | | | | |
| P | EP, A, 0154417 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.LTD.) 11. September 1985, siehe Seiten 10-13; Beispiel 1 <div style="text-align: center;">-----</div> | 1,2 | | | | | | |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"Q" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div> | | | | | | | | |
| IV. BESCHEINIGUNG <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center;">6. März 1986</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center;">26 MARS 1986</div> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="padding: 5px;"> Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">14. VAN MOL </div> </td> </tr> </table> | | | Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center;">6. März 1986</div> | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center;">26 MARS 1986</div> | Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div> | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">14. VAN MOL </div> | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center;">6. März 1986</div> | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center;">26 MARS 1986</div> | | | | | | | |
| Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div> | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">14. VAN MOL </div> | | | | | | | |

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT UBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00635 (SA 11344)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/03/86

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbe- richt angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffent- lichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffent- lichung |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| EP-A- 0154417 | 11/09/85 | JP-A- 60169486 | 02/09/85 |

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.